

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Applicant Copy

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 08 461 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/135

⑳ Aktenzeichen: 197 08 461.3
㉑ Anmeldetag: 18. 2. 97
㉒ Offenlegungstag: 27. 8. 98

DE 197 08 461 A 1

㉑ Anmelder:
ter Meulen, Volker, Prof. Dr., 97222 Rimpar, DE;
Riederer, Peter, Prof. Dr., 97080 Würzburg, DE

㉒ Vertreter:
Dres. Fitzner, Münch & Jungblut, Rechts- und
Patentanwälte Ratingen-Berlin, 10115 Berlin

㉑ Erfinder:
ter Meulen, Volker, Prof. Dr., 97222 Rimpar, DE;
Riederer, Peter, Prof. Dr., 97078 Würzburg, DE;
Czub, Markus, Dr., 97294 Unterpleichfeld, DE;
Gerlach, Manfred, Dr., 97762 Hammelburg, DE

㉑ Entgegenhaltungen:
DE 39 21 062 A1
DE 39 12 829 A1
WO 95 33 745 A1
WO 95 20 951 A1
WO 94 28 885 A1
WO 94 05 285 A1
WO 92 15 551 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉑ Verwendung aminerg wirkender Substanzen zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung viraler Infektionen des zentralen Nervensystems

㉑ Die Erfindung lehrt die Verwendung einer aminerg wirkenden Substanz aus der Gruppe "dopaminerge Neuropharmaka, MAO-B-Inhibitoren, O-Methyl-Selegilin, dopaminerge Agonisten und Antagonisten, Adamantine, Psychopharmaka, Neuroleptika" oder Mischungen daraus zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung viraler Infektionen von Zielzellen des zentralen Nervensystems. Dabei ist die Menge der aminerg wirkenden Substanz in dem Arzneimittel mit der Maßgabe eingestellt, daß die sich in Zielzellen einstellende Konzentration der Substanz unterhalb einer durch unveränderte virale Genexpression definierten Grenzkonzentration liegt.

DE 197 08 461 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine neue Verwendung einer aminerg wirkenden Substanz aus der Gruppe "dopaminerge Neuropharmaka, MAO-B-Inhibitoren, D-Methyl-Selegilin, dopaminerge Antagonisten und Agonisten, Adamantine, Neuroleptika, Psychopharmaka" oder Mischungen daraus zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Aminerge Substanzen sind Substanzen, die in die neurale Steuerung von Organen durch biogene Amine eingreifen. Dementsprechend greifen beispielsweise dopaminerge Substanzen in die durch Dopamin, ein biogenes Amin, gesteuerte Neurotransmission ein. MAO-B ist eine Form der Monoamin-Oxidase, die überwiegend in den sogenannten Neuroglia-Zellen des zentralen Nervensystems vorkommt. Neuroglia-Zellen bilden das Stütz- und Hüllgewebe für die das eigentliche Nervensystem bildenden Neuronen. Zur Gruppe der Neuroglia gehören die Mikroglia (auch Hirtge-Zellen genannt), die mobile, kleinere Zellen mit der Befähigung zur Phagozytose sind. Insofern können Mikroglia dem Immunsystem im weiteren Sinne zugeordnet werden. Agonisten sind Liganden, oft Proteine oder Steroide, die an einem für den Agonisten spezifischen Rezeptor bzw. Transporter gebunden werden können und damit die für den Rezeptor-Ligand-Komplex normale biologische Folgereaktion auslösen. Agonisten können natürliche oder künstliche Liganden sein. Demgegenüber binden Antagonisten ebenfalls an für die Antagonisten spezifischen Rezeptoren bzw. Transportern, wobei jedoch durch den Rezeptor-Ligand-Komplex die normale biologische Folgereaktion nicht ausgelöst wird. Insofern wirken Antagonisten als Inhibitoren für die betreffende normale biologische Folgereaktion. Adamantine sind Substanzen, die in höheren Konzentrationen die Freisetzung von Aminen, speziell Dopamin, fördern bzw. durch Hemmung glutamaterger NMDA-Rezeptoren den dopaminergen Tonus indirekt steigern. Psychopharmaka sind Substanzen, die die Funktion des zentralen Nervensystems beeinflussen. Hierzu gehören Antidepressiva, Tranquilizer, Schlafmittel und insbesondere Neuroleptika. Neuroleptika sind Mittel mit antipsychotischer, sedierender und/oder psychomotorisch dämpfender Wirkung. Zur Gruppe der Neuroleptika gehören beispielsweise tricyclische Verbindungen aus den Gruppen der Phenothiazine oder Thioxanthene wie Promazin, Thioridazin, Levomepromazin, Chlorpromazin, Trifluopromazin, Perphenazin, Trifluoperazin, Chlorprothixen und Clopenthixol.

Zu Erkrankungen des zentralen Nervensystems zählen virale und insbesondere retrovirale Infektionen von Zielzellen des zentralen Nervensystems, insbesondere der Mikroglia. Retroviren sind kugelförmige umhüllte RNA-Viren. Bei retroviralen Infektionen des zentralen Nervensystems spielen insbesondere die Lentiviren HIV (Human Immunodeficiency Virus), SIV (Simian Immunodeficiency Virus) und das feline Immundefizienzvirus sowie neurovirulente murine Retroviren eine besondere Rolle. Letztere rufen in empfänglichen Mäusen und Ratten eine spongiforme Enzephalopathie ohne entzündliche Komponente hervor. Retrovirale Infektionen von Zielzellen im Gehirn können in Abhängigkeit von der Replikationskinetik des Virus einen akuten, subakuten oder persistierenden Verlauf nehmen. Das klinische Bild der retroviralen Infektion spiegelt häufig die Dynamik der Erregervermehrung und -ausbreitung und die durch die Infektion bedingten Schädigungen wider. Aus pathologischer Sicht werden die retroviralen Infektionen als entzündlich, degenerativ oder als apathogen eingestuft. Als zur Gruppe der durch virale Infektionen hervorgerufenen Krankheiten zählen gemäß der hier bestimmten Definitionen

auch Krankheiten, die durch sogenannte Prionen hervorgerufen werden. Dabei handelt es sich um atypische, langsam wirkende Erreger, deren Zugehörigkeit zur Gruppe der Viren derzeit diskutiert wird. Zu den Prionen gehören Erreger, die zu übertragbaren spongiformen Enzephalopathien führen (beispielsweise Creutzfeld-Jacob-Erkrankung).

Bei Virusinfektionen kommt es regelmäßig zu einer Vermehrung des betreffenden Virus nach der Expression viraler Gene in der Zielzelle. Die Regulation der viralen Genexpression folgt dabei festliegenden, molekularbiologischen Prinzipien, wobei in Abhängigkeit vom Virustyp und Art der infizierten Zelle besondere Gesetzmäßigkeiten bei der Expression viraler Gene gelten. Grundsätzlich kann die virale Genexpression durch Gabe geeigneter Substanzen beeinflusst werden, und zwar in Hinblick auf die Kinetik sowohl steigend als auch supprimierend.

Nach einer viralen Infektion von Zielzellen des zentralen Nervensystems, insbesondere mit Retroviren bzw. Erregern der vorstehend genannten Art, kommt es zur Aktivierung der Mikroglia, welche im Gegensatz zu den Neuronen noch proliferationsfähig sind. Die Folgen sind histopathologische Schäden unterschiedlichen Ausmaßes im Gehirn sowie neurologische Ausfälle. Von besonderer Bedeutung ist dabei, daß die im Zuge der Aktivierung der Mikroglia geschädigten Neurone oder Neurone, die in geschädigten Gehirnbereichen liegen, selbst keine Hinweise auf (retro-) virale Expressionsprodukte aufweisen. Daher gelten die geschädigten Neurone als nicht infiziert. Insofern sind die neurologischen Ausfälle eine lediglich indirekte Folge der (retro-) viralen Infektion der Mikroglia. Die Beteiligung von Zytokinen (kurzlebige Polypeptide, welche die Funktion von Immunzellen modulieren), Neurotransmittern und freier Radikale kann nicht ausgeschlossen werden.

Aus dem Stand der Technik ist es bekannt, eine Substanz namens Selegilin, ein MAO-B-Inhibitor, als Psychopharmakum, insbesondere als Antidepressivum, einzusetzen (J. Knoll et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1965, 155, S. 154 ff.). Selegilin ist der internationale Freiname für (R)-(-)-N-Methyl-N-(1-phenyl-2-propyl)-2-propinylamin. Beispielsweise in der Literaturstelle E. Koutsilieri et al., Europ. J. Pharmacol., 1996, 306, S. 181 ff., ist beschrieben, daß Selegilin seit einiger Zeit weiterhin als Mittel zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit verwendet wird. Beispielsweise aus der Literaturstelle W.G. Tatton et al., Neurology, 1996, 47 (Suppl. 3), S. 171 ff., ist es schließlich bekannt, daß Selegilin seit einiger Zeit auch zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit Anwendung findet. In den beiden letztgenannten Literaturstellen sind Ergebnisse präsentiert worden, die zeigen, daß Selegilin eine neuroprotektive Wirkung aufweisen kann, d. h., daß die Gabe von Selegilin die Apoptose (Zelltod) von Neuronen – jedenfalls in Modellen der genannten Krankheiten – zumindest verzögert. Diese Untersuchungen betreffen allerdings nicht neurale Schäden, die durch virale Infektionen direkt oder indirekt bedingt sind. Aus der Literaturstelle W.G. Tatton et al., Neurology, 1996, 47 (Suppl. 3), S. 171 ff., ist es weiterhin bekannt, daß Selegilin die Expression von zelleigenen Genen beeinflussen kann, wobei der Einfluß in Abhängigkeit des untersuchten Gens (bzw. des dadurch gebildeten Proteins) allerdings ambivalent ist. Einige Proteine werden verstärkt gebildet, andere werden in subnormalem Maße gebildet und die Bildung noch anderer Proteine ist unbeeinflusst.

Der Erfindung liegt das technische Problem zugrunde, ein Arzneimittel zur Behandlung viraler Infektionen von Zielzellen des zentralen Nervensystems zur Verfügung zu stellen.

Dieses technische Problem wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung einer aminerg wirkenden Substanz

aus der Gruppe "dopaminerge Neuropharmaka, MAO-B-Inhibitoren, D-Methyl-Selegilin, dopaminerge Agonisten und Antagonisten, Adamantine, Psychopharmaka, Neuroleptika" oder Mischungen daraus zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung viraler Infektionen von Zielzellen des zentralen Nervensystems, wobei die Menge der aminerg wirkenden Substanz in dem Arzneimittel mit der Maßgabe eingestellt ist, daß die sich in Zielzellen einstellende Konzentration der Substanz unterhalb einer durch unveränderte virale Genexpression definierten Grenzkonzentration liegt. – Die entsprechende Einstellung der Konzentration der Substanz läßt sich unschwer unter Berücksichtigung der gewählten galenischen Darreichungsform über die Dosis vornehmen. Mit der Grenzkonzentration in den Zielzellen ist nämlich stets eine entsprechende Grenzdosis der verabreichten Substanz korreliert. Die Grenzdosis und folglich die Grenzkonzentration ist – mit anderen Worten ausgedrückt – dadurch definiert, daß die Kinetik der viralen Genexpression bei Gabe der Substanz in der Grenzdosis mit der viralen Genexpression ohne Gabe der Substanz etwa gleich ist. Die einer jeweiligen Substanz zugeordnete Grenzdosis für eine bestimmte virale Infektion läßt sich leicht durch Versuche, beispielsweise in Tierversuchmodellen oder in Zellkulturen wie neuronalen oder glialen Zellkulturen, ermitteln.

Die Erfindung beruht zunächst auf der Erkenntnis, daß aminerg wirkenden Substanzen auch einen Einfluß auf die Expression viraler Gene in den Zielzellen haben und somit die Vermehrung der Viren steuern können. Es kommt also zu einer pharmako-virologischen Interaktion in den Zielzellen. Dies ist an sich bereits überraschend, weil die aus der Literaturstelle W.G. Tatton et al., Neurology, 1996, 47 (Suppl. 3), S. 171 ff., bekannte Tatsache, daß die Expression einiger zelleigener Gene in nicht infizierten Zielzellen beeinflusst werden kann, nicht den Schluß zuläßt, daß auch die Expression viraler Gene in einer Zielzelle durch die betreffenden Substanzen beeinflussbar ist. Durch die Infektion einer Zielzelle mit einem Virus wird nämlich die normale Genexpression in der Zielzelle in beachtlichem Maße verändert bzw. gestört zugunsten der Expression viraler Gene. Von besonderer Bedeutung für die Erfindung ist jedoch die überraschende Erkenntnis, daß die Wirkung der betreffenden Substanz auf die virale Genexpression von der Dosis der Substanz abhängt. Es wurde nämlich bei den untersuchten Substanzen gefunden, daß hohe Dosen zu keiner Verminderung der viralen Genexpression sondern zu einer Erhöhung der viralen Genexpression führen, während vergleichsweise niedrige Dosen die virale Genexpression vermindern, was letztlich therapeutisch gewünscht ist. Es kann allerdings auch nicht ausgeschlossen werden, daß diese dosisabhängigen pharmakovirologischen Wechselwirkungen bei bestimmten Substanzen auch umgekehrt gelagert sein können.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die aminerge Substanz ein MAO-B-Inhibitor, insbesondere Selegilin. Die erfindungsgemäße Verwendung ist besonders geeignet zur Behandlung retroviraler Infektionen von Zielzellen des zentralen Nervensystems, beispielsweise der Mikroglia, mit Retroviren aus der Gruppe "Lentiviren wie HIV und SIV, felines Immundefizienzvirus, neurovirulente murine Retroviren".

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Arzneimittel galenisch zur intraperitonealen oder subcutanen Injektion hergerichtet. Dies ist insbesondere im Falle von Selegilin zweckmäßig, da Selegilin im Gastrointestinaltrakt recht schnell absorbiert und u. a. zu Amphetamin metabolisiert wird. Folglich wäre bei oraler Gabe des Arzneimittels die Einstellung der Selegilin-Konzentration in den Zielzellen über die Dosis schwieriger und zudem möglicher-

weise abhängig von individuellen Schwankungen der Metabolisierung im Bereich des Gastrointestinaltrakts. Sofern die Metabolisierung im Bereich des Gastrointestinaltrakts berücksichtigt und eine ausreichend große Distanz zur Grenzdosis bzw. Grenzkonzentration an Selegilin gewählt wird, ist jedoch auch eine orale Darreichungsform realisierbar.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die aminerg wirkende Substanz Selegilin ist und die Menge an Selegilin in dem Arzneimittel mit der Maßgabe eingestellt ist, daß die Dosis der aminerg wirkenden Substanz unterhalb von 0,5 mg/kg, vorzugsweise unterhalb 0,1 mg/kg, höchstvorzugsweise unterhalb 0,05 mg/kg oder sogar unterhalb 0,01 mg/kg, liegt. Mit diesen Werten korrespondierende Konzentrationen in den Zielzellen liegen in den Bereichen unterhalb ca. 10^{-9} M, vorzugsweise unterhalb 10^{-10} M, höchstvorzugsweise 10^{-11} M.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

In allen Beispielen wurden ein Rattenmodell verwendet. Hierzu wurden Ratten neonatal mit neurovirulenten Retroviren infiziert. Die verwendeten Viren waren hochgradig mikrogliatropen murine Retroviren (MuLV). Zielzellen sind also die Mikroglia. In diesem Tiermodell bildet sich nach einer definierten Inkubationszeit eine spongiforme Enzephalopathie aus, deren Ausprägung einem anatomisch festgelegten Prinzip folgt. Untersucht wurde das zeitliche Auftreten von klinischen Symptomen einer neurologischen Erkrankung in Abwesenheit und in Anwesenheit eines MAO-B-Inhibitors sowie in Abhängigkeit von dessen Dosis.

Beispiel 1

In Fig. 1 sind Daten dargestellt, die den prozentualen Anteil an spongiformer Enzephalopathie erkrankter Ratten in jeweiligen Gruppen in Abhängigkeit von der Zeitdauer nach der Infektion darstellt. Die massiven Rauten stehen für eine Gruppe von 73 Ratten, die nicht behandelt wurde. Diese Gruppe stellt somit die Kontrollgruppe dar. Die massiven Quadrate stehen für eine Gruppe von 25 Ratten, denen am 13. Tag nach der Infektion 1,0 mg Selegilin/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert wurde. Die offenen Quadrate stehen für eine Gruppe von 6 Ratten, welchen 3 mal 0,05 mg Selegilin/kg Körpergewicht (15., 22. und 30. Tag nach der Infektion) intraperitoneal injiziert wurde. Die offenen Dreiecke stehen für eine Gruppe von 7 Ratten, welchen am 14. Tag nach der Infektion 1 mal 0,05 mg Selegilin/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert wurde.

Durch vergleichende Betrachtung der Kurven mit massiven Symbolen erkennt man, daß die Grenzdosis an Selegilin bei ca. 1,0 mg Selegilin/kg Körpergewicht liegt, da die dieser Selegilin-Dosis zugeordnete Kurve nahezu deckungsgleich ist mit der Kurve der Kontrollgruppe und folglich diese Selegilin-Dosis keinen deutlichen Einfluß auf die Inkubationszeit hat. Demgegenüber liegen die beiden Kurven, welche Selegilin-Dosen unterhalb von 1,0 mg Selegilin/kg Körpergewicht zugeordnet sind, deutlich unterhalb der Kurve für die Kontrollgruppe, was die Verlängerung der Inkubationszeit und somit die gewünschte Verzögerung der Erkrankung belegt. Außerdem ist der Prozentsatz der erkrankten Tiere in den mit niedriger Dosierung behandelten Gruppen stark reduziert.

Beispiel 2

In Fig. 2 sind Daten in entsprechender Weise wie in Beispiel 1 dargestellt. Die massiven Kreise stehen für die Gruppe von 73 Ratten, die nicht behandelt wurde. Die offenen Dreie-

ecke stehen für eine Gruppe von 25 Ratten, welchen 1,0 mg Selegilin/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert wurde, allerdings erst am 17. Tag nach der Infektion.

Durch vergleichende Betrachtung der beiden Kurven erkennt man, daß die gegenüber Beispiel 1 später verabreichte Grenzdosis an Selegilin sogar zu einer Verkürzung der Inkubationszeit geführt hat. Hierdurch wird einerseits belegt, daß nur eine Verabreichung einer Dosis deutlich unterhalb der Grenzdosis zu der gewünschten Verlängerung der Inkubationszeit führt und andererseits, daß der in Beispiel 1 dargestellte Effekt nicht lediglich daraus resultiert, daß die Gabe der niedrigen Selegilin-Dosen 1 bzw. 2 Tage später als die Gabe der Selegilin-Grenzdosis erfolgte.

Beispiel 3

In weiteren orientierenden Versuchen mit anderen Substanzen anstelle von Selegilin wurde entsprechend Beispiel 2 gearbeitet. Hierbei handelte es sich um MAO-B-Inhibitoren, die jedoch nicht zu Amphetamin metabolisiert werden. Die (nicht dargestellten) Ergebnisse entsprachen qualitativ jenen aus der Fig. 2. Damit ist zunächst belegt, daß auch nicht zu Amphetamin metabolisierbare MAO-B-Inhibitoren eine entsprechende pharmako-virologische Interaktion bei Infektionen der Mikroglia mit MuLV bzw. NT40 aufweist. Weiterhin liegt die Grenzdosis bei solchen nicht zu Amphetamin metabolisierbaren MAO-B-Inhibitoren vermutlich ebenfalls im Bereich von 1 mg/kg Körpergewicht oder darunter. Dieser Versuch belegt aber auch, daß der mit Selegilin sich einstellende pharmako-virologische Effekt nicht lediglich auf sich möglicherweise bildendem Amphetamin beruht.

In begleitenden Versuchen wurde schließlich verifiziert, daß die Länge der Inkubationszeit tatsächlich vom Virustiter und der Anzahl der infizierten Mikrogliazellen im Gehirn abhängt. Dies geschah mit Hilfe der in situ Hybridisierung. Es zeigte sich, daß eine Veränderung der Inkubationszeit mit einer Erhöhung bzw. Erniedrigung des Gehaltes an viralen Transkripten in den betreffenden Zielzellen korreliert ist. Hierdurch ist belegt, daß mit Selegilin tatsächlich eine Beeinflussung der viralen Genexpression stattfindet.

Die vorstehend wiedergegebenen Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der Grenzdosis bzw. Grenzkonzentration in den Zielzellen auch auf humanmedizinische Zwecke übertragen, wenn durch Vergleich mit bereits (zu anderen Zwecken) angewandten Substanzen auf fachübliche Weise berücksichtigt wird, inwiefern sich die artspezifische Aufnahme und Transport des Wirkstoffes beim Menschen von dem entsprechenden Verhalten des Wirkstoffes im Tiermodell unterscheidet. Im Falle des Menschen dürfte die der Grenzkonzentration zugeordnete Grenzdosis daher jedenfalls oberhalb 0,1 mg/kg Körpergewicht liegen, da beim Menschen gegenüber Ratten in der Regel vergleichsweise etwas geringere Dosen für vergleichbare physiologische Effekte benötigt werden. Dies ist eine Dosis, die mit einer Konzentration des Selegilins korrespondiert, welche deutlich unterhalb (Größenordnung ca. 1/100) einer Grenzkonzentration für die MAO-B-Inhibierung liegt. Grundsätzlich eignet sich ein erfindungsgemäß hergestelltes Arzneimittel natürlich sowohl für humanmedizinische als auch für veterinärmedizinische Zwecke, wobei dann jeweils auf angegebene Weise angepasste Grenzdosen zu berücksichtigen sind.

Hinsichtlich der Funktionsweise der aminergen Substanzen, insbesondere des Selegilins, wird vermutet, daß die pharmako-virologische Wirkung entweder direkt über eine Interferenz mit der viralen Transkription oder aber durch eine Beeinflussung der Zielzellen über bislang unbekannte Mechanismen, die zu einer verminderten Empfänglichkeit

dieser Zielzellen für die Virusinfektion führt, erfolgt.

Patentansprüche

1. Verwendung einer aminerg wirkenden Substanz aus der Gruppe "dopaminerge Neuropharmaka, MAO-B-Inhibitoren, D-Methyl-Selegilin, dopaminerge Agonisten und Antagonisten, Adamantine, Psychopharmaka, Neuroleptika" oder Mischungen daraus zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung viraler Infektionen von Zielzellen des zentralen Nervensystems, wobei die Menge der aminerg wirkenden Substanz in dem Arzneimittel mit der Maßgabe eingestellt ist, daß die sich in Zielzellen einstellende Konzentration der Substanz unterhalb einer durch unveränderte virale Genexpression definierten Grenzkonzentration liegt.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die aminerg wirkende Substanz ein MAO-B-Inhibitor, vorzugsweise Selegilin, ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, für die Behandlung retroviraler Infektionen von Zielzellen des zentralen Nervensystems mit Retroviren aus der Gruppe "Lentiviren wie HIV und SIV, felines Immundefizienzvirus, neurovirulente murine Retroviren".
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, für die Behandlung viraler Infektionen der Mikroglia.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Arzneimittel galenisch zur intraperitonealen oder subcutanen Injektion hergerichtet ist.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die aminerg wirkende Substanz Selegilin ist und die Menge an Selegilin in dem Arzneimittel mit der Maßgabe eingestellt ist, daß die Dosis der aminerg wirkenden Substanz unterhalb von 0,5 mg/kg, vorzugsweise unterhalb 0,05 mg/kg, höchstvorzugsweise unterhalb 0,01 mg/kg, liegt.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Nummer:
Int. Cl. 6:
Offenlegungstag:

DL 195 08401.4.
A 61 K 31/135
27. August 1998

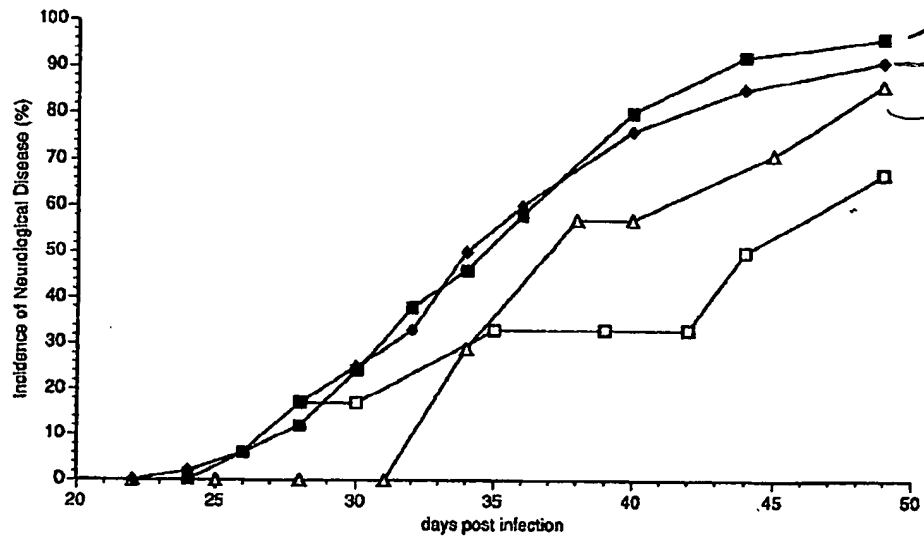


FIG. 1

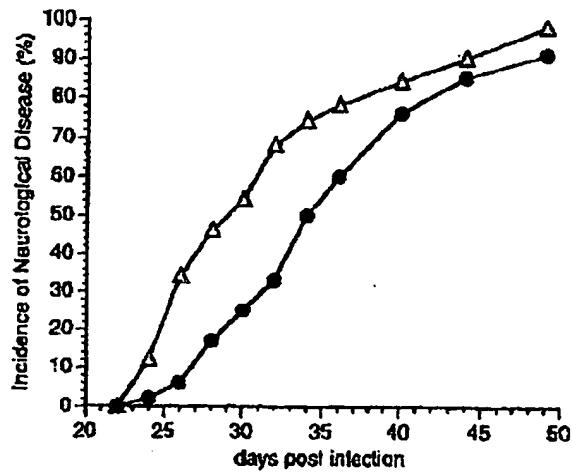


FIG. 2